

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

EINFLUSS VON 4-CHLOR-TESTOSTERONACETAT
AUF DIE PROTEINZUSAMMENSETZUNG
DES NORMALEN UND HYPERTROPHISCHEN
KANINCHENHERZENS

Jussef | Haschemi

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

EINFLUSS VON 4-CHLOR-TESTOSTERONACETAT
AUF DIE PROTEINZUSAMMENSETZUNG
DES NORMALEN UND HYPERTROPHISCHEN
KANINCHENHERZENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jussef Haschemi
aus Zounouz/Iran

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. NOWY
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

MEINER MUTTER
UND MEINEN BRÜDERN
GEWIDMET

I N H A L T

EINLEITUNG	7
METHODIK	11
ERGEBNISSE	15
DISKUSSION	27
ZUSAMMENFASSUNG	29
SCHRIFTTUM	32



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Die männlichen Sexualhormone haben neben der androgenen Wirkung auch einen sogenannten eiweiss-anabolen Effekt, d.h. sie besitzen die Fähigkeit, den Eiweissaufbau zu fördern, Stickstoff zu retinieren. An der Skelettmuskulatur wird diese Wirkung als myotroph bezeichnet. Die myotrophe Wirkung ist, wie der Vergleich verschiedener Derivate gezeigt hat, weitgehend unabhängig von der androgenen Wirkung. Schwache Androgene können durchaus eine starke anabole Wirkung erzielen, ein Umstand, der auch therapeutisch ausgenutzt wird. Über Einwirkungen von Androgenen auf den Muskelstoffwechsel liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

STEINACH, KUN, PECZENIK (20) zeigten, dass Kastration bei Rattenmännchen zu einer Änderung des Kreatinstoffwechsels führt, d.h. die Tiere verlieren die Fähigkeit aufgenommenes Kreatin zu verwerten; es wird zum grossen Teil unverändert im Harn ausgeschieden, während bei regelmässiger Einspritzung von männlichen Sexualhormonen die Kreatinurie zurückgeht.

Die Autoren führten diese Behandlung auch an Patienten mit Kreatinurie durch, mit dem Ergebnis, dass sie eine Verstärkung der Muskelkraft, Behebung von Ermüdungserscheinungen und allgemeine Energiesteigerung erreichten.

SCHUMANN (18/19) bestimmte den Glykogen-Phosphagen- und Adenylpyrophosphatgehalt im Herzen kastrierter mit Testoviron behandelter Ratten. Beim kastrierten männlichen Tier sank der Phosphagengehalt im Herzmuskel auf 63 % und der Glykogengehalt auf 66 % gegenüber der Norm, während das Adenylpyrophosphat keine eindeutige Änderung zeigte. Nahezu normal war der Phosphagengehalt im Herzen der kastrierten Tiere nach Testovironinjektion, während das Glykogen weit über die Norm anstieg. Ebenso bewirkte Testoviron bei nicht kastrierten männlichen Tieren eine Glykogenvermehrung im Herzmuskel von 478 mg% auf 819 mg%. Analog zu diesen Versuchen wurde der Glykogen-Phosphat- und Adenylpyrophosphatgehalt der Skelettmuskul männlicher Tiere nach Kastration sowie unter Behandlung mit Testoviron bestimmt. Nach kurzfristiger Behandlung von normalen männlichen Kaninchen konnte ein durchschnittlicher Anstieg des Muskelglykogens von 506 mg% auf 719 mg% registriert werden, Phosphagen- und Adenylpyrophosphatgehalt blieb

ben unverändert, dagegen stieg der Glykogengehalt über die normale Menge, wenn die kastrierten Tiere vor der Untersuchung mit männlichen Sexualhormonen behandelt wurden.

Den anabolen Effekt untersuchten u. a. GORDON und EISENBERG (6). Sie erreichten bei Injektionen am kastrierten Rattenmännchen eine Gewichtszunahme des musculus levator ani, die dem Wert eines normalen Rattenmännchens nahezu entspricht.

KOCHAKIAN und COCKRELL (12) erzielten bei kastrierten Meerschweinchen durch Testosterongaben eine Steigerung des Muskelwachstums. Bei niedrigen Dosen von 5-10 mg erreichten die Tiere normales Körperwachstum, bei höheren Dosen von 25 mg zeigte sich eine Gewichtszunahme über die Norm.

Anabole Steroide haben nach KOCHAKIAN (13) einen Einfluss auf Enzymsysteme, die den Eiweissstoffwechsel beeinflussen. Eine Steigerung der Arginase und der alkalischen Phosphatase der Niere bei Ratten erreichte er durch Testosteronpropionat. Die Ratten zeigten nach Kastration eine Gewichtsabnahme der Niere, deren Grösse sich nach Verabreichung von Androgenen wieder normalisierte. Die Aktivität der sauren Phosphatase geht parallel mit der Veränderung des Nierengewichts. Die alkalische Phosphatase nimmt im Vergleich mit der Abnahme des Nierengewichtes in umgekehrter Proportion zu, bei Verabreichung von Androgenen wird sie zunächst leicht heraufgesetzt, um dann rasch abzunehmen. Die D-Aminosäureoxydase nimmt nach Kastration ab und nach Verabreichung von Androgenen wieder zu.

Weiterhin injizierte KOCHKIAN (14) bei pankreatektomierten Hunden Testosteron und stellte einen Gewichtsanstieg, Stickstoffretention und Rückgang der Glukoseausscheidung fest. Nach dreiwöchiger Androgengabe kam der Effekt auf den Stickstoff zum Stillstand, Körpergewichtsanstieg und vermehrte Glukoseausscheidung veränderten sich nicht.

Während längerer Androgeninjektion nahm der Gehalt der Fäces an Stickstoff ab. Die Stickstoffresorption aus dem Darm war auch nach Absetzen des Androgens noch verbessert.

CRISPELL (4) beobachtete bei Myxödempatienten während der Behandlung mit Trijodthyronin eine negative Stickstoffbilanz über längere Zeit. Während der Phase der negativen Stickstoffbilanz bewirkte eine tägliche i. m. Injektion von 25 mg Testosteronpropionat bei den männlichen Patienten eine Stickstoffretention.

HETTINGER (10) unterzog eine Gruppe von Hunden durch elektrische Reizung einem Muskeltraining, bzw. spritzte einmal wöchentlich Testosteron i. m. in

Form von Testovrion. Es zeigte sich, dass unter gleichen Versuchsbedingungen, in fast gleichem Ausmass das Muskelgewicht, Muskelquerschnitt und Kernzahl der Skelettmuskulatur zunahmen, wobei sich bei chemischen Analysen eine Zunahme des Muskeleiweisses in gleichem Verhältnis wie die Gewichtszunahme ergab.

Nur relativ wenig Untersuchungen wurden an Herzmuskulatur ausgeführt. BLASIUS, KÖFER, SEITZ (2) wiesen auf die mögliche Therapie eines leistungsgeminderten Herzens mit Norsteroiden ohne androgene Wirkung hin. Sie verglichen Elektrophoresediagramme der Herzmuskelproteine von Kaninchen, die verschiedene Testosteronester erhalten hatten und stellten einen Substanzenzuwachs des Actomyosins und des kontraktilen Eiweisses fest.

Gute Erfolge bei Kreislaufkrankheiten und Durchblutungsstörungen des Herzens und der Peripherie erzielte RATSCHOW (17) durch Sexualhormone. Er beschrieb, dass Sexualhormone die Durchblutung der Peripherie steigern, indem sie die terminale Strombahn erweitern, die Sauerstoffutilisation verbessern und die energetischen Substanzen in der glatten Muskulatur anreichern. Diese Erfolge erstrecken sich vor allem auf Endangiitis obliterans, Herzdurchblutungsstörungen, besonders klimakterische Angina pectoris und auf Ökonomisierung der Digitalistherapie bei Kreislaufinsuffizienz.

Durch Kastration bei Ratten rief KÖHLER (15) Veränderungen im EKG (Verlängerung der QT-Dauer) hervor, die durch vier Wochen später einsetzende Sexualhormontherapie innerhalb weniger Tage behoben waren. Bei dekompensierter Myodegeneratio cordis liess sich eine günstige digitalissparende Wirkung erkennen.

Klinische Untersuchungen durch STUHLFAUTH (21) bei Patienten mit Herzinfarkt zeigten eine raschere Wiederherstellung ausgeglichener Kreislaufverhältnisse, nachdem sie neben der üblichen Kreislauftherapie mit kombinierten weiblichen und männlichen Sexualhormonen behandelt wurden.

Günstige Beeinflussung von Kreislauferkrankungen und muskulärer Insuffizienz des Herzens durch Sexualhormone wurde auch von KIRCHMAYER (11) beobachtet.

Gleiche positive Ergebnisse erhielt FIEGEL (9) bei organischen Herzkranken. Auch ARNDT (1) erzielte bei 17 gefässerkrankten Patienten (Claudicatio intermittens, Angina pectoris, beginnender Gangrän) eine Besserung des Zustandes über längere Zeit.

Bei Leberzirrhose und chronischer Hepatitis erreichte FIEGEL (7,8) durch Testosteron-Behandlung eine günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens und Besserung der Laboratoriumswerte. Auch bei infantiler spinaler Muskelatrophie wur-

de wesentliche Besserung bis Heilung durch Testosteronderivat-Behandlung erzielt (CHIARI, OPPOLZER (5)).

In unseren Untersuchungen wird in Tierexperimenten die Frage bearbeitet, ob 4-Chlor-Testosteronacetat auf Herzgewicht und Eiweisszusammensetzung von Kaninchenherzen, sowie auf das hypertrophische Herzwachstum bei künstlicher Aorteninsuffizienz einen Einfluss hat.

Wir verwendeten für unsere Versuche männliche Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 3 und 4 kg. Von den 21 Versuchstieren erhielten 10 operierte und 11 nichtoperierte Tiere täglich 10 mg 4-Chlor-Testosteronacetat i.m. gespritzt.

1. Operation

a) Vorbereitung

Nach einer i.v. Narkose mit 3 ccm/kg Gewicht 20 %iger Urethanlösung wurden die Kaninchen auf dem Operationsbrett in Rückenlage fixiert, die Halspartien geschoren und die Haut desinfiziert. Bei unzureichender Narkose wurde während der Operation eine zusätzliche Äthernarkose gegeben.

Die Operation wurde nach der von Nowy und Mitarbeitern (16) angegebenen Methode ausgeführt.

Die rechte Carotis wurde durch einen Schnitt entlang der Trachea freigelegt, präpariert und der Carotisdruck mit einer Kanüle Nr.1, die mit einem elektrischen Drucküberträger (Statham P 23 A) in Verbindung stand, gemessen. Mit einer der beiden locker um die Carotis gelegenen Schlingen wurde das Gefäß nach der Druckmessung, vor Herausziehen der Kanüle, distal abgebunden und proximal abgeklemmt. Die Gefäßwand wurde mit Hilfe eines Lanzettmesserchens zwischen den beiden Schlingen geöffnet und der Perforator eingeführt, der aus der 15 cm langen und 2 mm dicken Kanüle mit gezahnter Spitze besteht und ausserdem einen stumpfen Mandrin enthält, der etwas länger ist als die Spitze des Perforators. Der Perforator wurde herzwärts geschoben, die Klemme entfernt, der Mandrin herausgezogen und der Perforator an ein geeichtes Druckelement angeschlossen, um den Aortendruck zu messen. Der Mandrin wurde erneut eingeführt und der Perforator unter Überwindung des Aortenklappenwiderstandes bis zum linken Ventrikel vorgeschoben. Nach Entfernung des Mandrins und unter stetiger Druckkontrolle wurden mit einer scharfen Kanüle die Aortenklappen verletzt, der Perforator nach ausreichendem Abfall des diastolischen Aortendruckes herausgezogen, die Carotis abgebunden und der Hautschnitt genäht. Zur Verhütung einer Infektion erhielten die Tiere 5 Tage lang 50 000 E Penicillin i.m.

2. Präparation des Herzens

Nach einer 12 bis 17 wöchentlichen 4-Chlor-Testosteronacetat-Behandlung wurden die Kaninchen gewogen, mit 3 ccm/kg Gewicht 20 %iger Urethan-Lösung i.v. narkotisiert, in Rückenlage fixiert und der Blutdruck an der linken Carotis gemessen. Der Thorax wurde median geöffnet, der Herzbeutel aufgemacht und nach Abklemmung der grossen Gefässe das schlagende Herz rasch herausgenommen und in einer 0,2 % Glukose enthaltenden Tyrode-Lösung, von etwa 30°C abgewaschen. Mit Hilfe einer im Aortenstumpf befestigten Kanüle wurde das Herz mit Tyrode-Lösung durchgespült, um die vorhandenen Blutreste auszuwaschen, mit Filterpapier kurz abgetrocknet und mit ca. 150 auf einer Metallplatte im Abstand von etwa 2 mm nebeneinanderstehenden, in flüssigem Stickstoff tiefgekühlten Nadeln durchbohrt, anschliessend mit flüssigem Stickstoff vollständig durchgefroren und auf Trockeneis konserviert. Vor der Aufarbeitung wurde das Herz so weit aufgetaut, dass es sich schneiden liess. Mit gekühlten Instrumenten wurden Gefässstümpfe und Pericardreste abpräpariert, Vorhöfe, rechter Ventrikel und linker Ventrikel mit Septum abgetrennt und jedes einzeln gewogen. Zur Herstellung eines histologischen Präparates wurde ein Papillarmuskel entnommen und in 10 %igem Formalin fixiert.

3. Eiweissfraktionierung

Die Eiweissbestimmung wurde durch Doppelbestimmung des Stickstoffes mit der Mikro-Kjeldahl-Methode in den folgenden Fraktionen vorgenommen:

1. Fraktion A 1 = Gesamtstickstoff

Zu diesem Zweck wurden dem linken Ventrikel 2 x 200 mg entnommen und der Gesamtstickstoff nach Veraschung bestimmt.

2. Fraktion A 2 = Nicht Eiweissstickstoff

Zur Bestimmung des Nichteiweissstickstoffes wurden 2 x 200 mg Myocard mit jeweils 7,5 ccm eiskalter Weberlösung homogenisiert (Potter-Elvehjem-Homogenisator), anschliessend in ein anderes Glas umgefüllt und mit 7,5 ccm eiskalter 0,6 mol KCl + ATP-Lösung nachgespült. Das Gemisch wurde 24 Stunden im Kühlschrank extrahiert danach mit 15 ccm 40 %iger Trichlor-essigsäure zum Enteiweissen versetzt, nach 30 Minuten in einen Kjeldahlkolben abfiltriert und verascht.

3. Berechnung A

1 ccm n/10 NaOH = 1,4 mg N

X ccm n/10 NaOH = X x 1,4 mg N

d.h. in Ymg Herzmuskel X x 1,4 mg N, infolgedessen sind in 1 g Herzmuskel

$$\frac{X \times 1,4 \times 1000 \text{ mg}}{Y}$$

Fraktion B Stickstoff des löslichen Eiweisses

Um den Stickstoffgehalt des löslichen Eiweisses zu bestimmen, wurden 1500 mg feingeschnittener Herzmuskel mit 10,5 ccm eiskalter Weberlösung homogenisiert und mit 10,5 ccm 0,6 mol KCl + ATP-Lösung nachgespült. Das Gemisch wurde 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt, mit 0,6 mol eiskalter KCl auf 45 ccm verdünnt und 10 Minuten in eisgekühlten Zentrifugengläsern niedertourig zentrifugiert. Die an der Oberfläche sich bildende dünne Fettschicht wurde vorsichtig mit einer Capillare abgesaugt und die Lösung in den Bechern einer Kältezentrifuge 30 Minuten bei 17000 Umdrehungen/Min. nochmals zentrifugiert. Von der wasserklaren Lösung wurden 2 x 10 ml im Kjeldahlkolben verascht. Die Versuche wurden im Sommersemester 1960 ausgeführt.

Berechnung B

1500 g Herzmuskel sind in 45 ccm enthalten, 1 n 10 ccm 333 mg, d.h. 1 g Herzmuskel enthält

$$\frac{X \times 1,4 \times 1000}{333,3}$$

Stickstoff der Fraktion B minus Stickstoff der Fraktion A x 6,25 ergibt das (gesamt) lösliche Eiweiss.

Fraktion C = Actomyosin

Zur Actomyosinbestimmung wurden 2 x 10 ccm der restlichen Fraktion B-Lösung mit 40 ccm eiskaltem bidest. Wasser aufgewirbelt, das ausfallende Actomyosin 15 Minuten bei 4500 Umdrehungen abzentrifugiert, der Überstand unter Neigung des Zentrifugenglases abgesaugt, der Rückstand in nochmals 40 ccm eiskaltem Aquabidest aufgewirbelt und rund 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert.

Der gelartige Rückstand wurde in 4 ccm 2 mol KCl gelöst und in den Kjeldahlkolben gegeben, danach 2 x mit je 3 ccm 2 mol KCl nachgespült

und die Lösung ebenfalls in den Kolben gefüllt. Der Stickstoff der Fraktion C x 6,25 ergibt den Actomyosinwert.

Zusammensetzung der Lösungen

- | | | |
|-----------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Weberlösung: | 0,6 mol KCl | 44,750 g/l |
| | 0,04 Na HCO ₃ | 3.360 g/l |
| | 0,01 Na ₂ CO ₃ | 1.060 g/l |
| 2. | 0,6 mol KCl Lösung | 44.750 g/l |
| 3. | 2,0 mol KCl Lösung | 149.100 g/l |
| 4. | Trichloressigsäure 40 % | |
| 5. | 0,6 mol KCl ATP-Lösung | 70,0 ccm 0,6 mol |
| | | 20 mg ATP |
| | | (Dinatrium Adenosin-5-Triphosphat) |

Diese Lösung wurde jedesmal frisch hergestellt.

ERGEBNISSE

Aus den direkt bestimmten Fraktionen - Gesamteiweiss - lösliches Eiweiss - Actomyosin wurden folgende Fraktionen berechnet:

Lösliches nicht contr. Eiweiss (Lös. Fraktion - Actomyosin) und unlösliches Eiweiss (Gesamteiweiss - lösliches Eiweiss)

Die einzelnen Fraktionen werden in den folgenden Tabellen in g/100 g Frischgewebe aufgeführt.

Gruppe I: 12 normale unbehandelte Tiere

Aus Tabelle 1 ergeben sich folgende durchschnittliche Tierdaten:

Tiergewicht am Tage der Sektion	3.680 kg
Herzgewicht	8.69 g
relatives Herzgewicht	2,37 g
Ventrikelgewicht (links und rechts)	7,22 g

In Tabelle 2 sind die Daten der Eiweissfraktion zusammengefasst. Es ergeben sich folgende Durchschnittswerte:

Gesamteiweiss	10,86 g%
Lösliches Eiweiss	6,12 g%
Actomyosin	2,90 g%
Lösl. nicht contr. Eiweiss	3,22 g%
Unlösliches Eiweiss	4,74 g%

Gruppe II: Nichtoperierte, mit 4-Chlor-Testosteronacetat behandelte Tiere

11 Tiere wurden 10 bis 17 Wochen täglich mit

10 mg 4-Chlor-Testosteronacetat i.m. behandelt. Aus den Tabellen 3 und 4 sind folgende durchschnittliche Werte zu entnehmen:

Aus Tabelle 3:

Tiergewicht bei der Sektion	4.122 kg
Herzgewicht	9,64 g
Ventrikelgewicht	8.06 g
relatives Herzgewicht	2.34 g

Aus Tabelle 4: Mittelwerte der Eiweissfraktion

Gesamteiweiss	11,44 g%
Lösliches Eiweiss	7.08 g%
Actomyosin	3.83 g%
Lösl. nicht contr. Eiweiss	3.25 g%
Unlösliches Eiweiss	4.36 g%

TABELLE 1

Normale unbehandelte Tiere

Tier-Nr.	Tiergewicht	Herzgewicht	<u>Herzgewicht (g)</u>	Gewicht der
	(kg)	(g)	<u>Tiergewicht (kg)</u>	Ventrikel (g)
	1	2	3	4
137	2.700	7.29	2.70	5.62
139	4.600	11.30	2.45	9.42
140	4.020	7.97	1.98	7.04
141	3.440	7.88	2.29	6.15
142	3.750	6.64	1.77	5.68
143	3.750	7.51	2.00	6.27
144	3.220	10.03	3.11	8.46
145	3.090	7.36	2.38	6.02
146	4.580	10.98	2.40	9.04
147	4.600	11.70	2.54	9.92
148	3.150	7.38	2.34	6.36
149	3.300	8.18	2.48	6.68
Mittelwert: 12 Tiere	3.680	8.69	2.37	7.22

TABELLE 2

Normale unbehandelte Tiere

Tier-Nr.	Gesamt		Gesamt		Lösł. N		Lösł. Eiweiss		Actom. N		Actom.		Lösł. nicht contr. Eiweiss		Unlösł. Eiweiss		Nicht Eiweiss N		Verhältnis Lösł. Eiweiss : Actomyosin	
	g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%	
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10								
137	2.30	10.62	1.50	5.66	0.40	2.52	3.14	4.96	0.60	2.25										
139	2.28	10.88	1.47	5.80	0.47	2.94	2.86	5.08	0.54	1.97										
140	3.31	10.07	1.61	6.73	0.48	2.98	3.75	3.34	0.54	2.36										
141	2.36	11.82	1.61	7.10	0.49	3.05	4.05	4.72	0.48	2.33										
142	2.34	12.03	1.62	7.51	0.53	3.30	4.21	4.52	0.42	2.27										
143	2.34	11.56	1.64	7.18	0.52	3.28	3.90	4.38	0.49	2.19										
144	2.13	10.32	1.42	5.84	0.46	2.87	2.97	4.48	0.48	2.03										
145	2.18	10.58	1.46	6.08	0.44	2.77	3.31	4.50	0.49	2.19										
146	2.20	11.15	1.43	5.78	0.49	3.08	2.70	5.37	0.51	1.88										
147	2.21	10.75	1.46	6.03	0.48	3.02	3.00	4.73	0.49	1.99										
148	2.11	10.36	1.20	4.15	0.32	1.99	2.16	6.21	0.45	2.08										
149	2.12	10.15	1.38	5.58	0.48	2.99	2.58	4.57	0.50	1.86										
Mittelwert: 12 Tiere	-	10.86	-	6.12	-	2.90	3.22	4.74	0.50	-										

TABELLE 3

nichtoperierte, mit 4-Chlor-Testosteronacetat behandelte Tiere

Tier-Nr.	Tiergewicht	Herzgewicht	<u>Hergewicht (g)</u>	Gewicht der
	(kg)	(g)	<u>Tiergewicht (kg)</u>	Ventrikel (g)
	1	2	3	4
411	4.030	10.17	2.52	8.08
412	4.000	8.57	2.14	7.64
413	4.160	10.09	2.43	7.96
414	3.770	8.61	2.28	7.42
415	4.900	10.16	2.07	8.49
416	4.540	12.09	2.66	10.12
417	4.300	8.92	2.07	7.26
418	4.000	10.94	2.73	8.99
419	4.100	10.42	2.54	8.81
420	4.400	8.07	1.83	7.17
421	3.150	7.98	2.53	6.79
Mittelwert: 11 Tiere	4.122	9.64	2.34	8.06

TABELLE 4

Nicht operierte, mit 4-Chlor-Testosteronacetat behandelte Tiere (Eiweissfraktion in g% Feuchtwicht)

Tier-Nr.	Gesamt N		Gesamt Eiweiss		Lösł. N		Lösł. Eiweiss		Actom. N		Actom. Eiweiss		Lösł. nicht contr. Eiweiss		Unlösł. Eiweiss		Nicht Eiweiss N		Verhältnis Lösł. Eiweiss : Actomyosin	
	g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%		g%	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
411	2.15	10.19	1.62	6.88	0.59	3.68	3.20	3.31	0.52	1.87										
412	2.10	10.16	1.50	6.40	0.57	3.56	2.84	3.76	0.47	1.80										
413	2.35	11.59	1.64	7.18	0.60	3.74	3.44	4.41	0.50	1.92										
414	2.29	11.19	1.65	7.21																
415	2.46	12.06	1.73	7.49	0.72	4.48	3.01	4.57	0.53	1.62										
416	2.36	11.92	1.69	7.74	0.66	4.12	3.62	4.18	0.45	1.88										
417	2.38	11.72	1.62	6.98	0.57	3.53	3.45	4.74	0.51	1.98										
418	2.49	11.92	1.60	7.00	0.58	3.64	3.36	4.92	0.48	1.92										
419	2.39	11.92	1.62	7.05	0.58	3.62	3.43	4.87	0.49	1.95										
420	2.37	11.47	1.72	7.38	0.68	4.28	3.10	4.09	0.53	1.72										
421	2.38	11.45	1.59	6.72	0.59	3.69	3.03	4.73	0.52	1.82										
Mittelwert:	-	11.44	-	7.08	-	3.83	3.25	4.36	0.49											
11 Tiere																				

Gruppe III: Unbehandelte Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz

In Tabelle 5 und 6 sind die Werte dieser Ergebnisse dargestellt:

Aus Tabelle 5:

Tiergewicht	4.427 kg
Herzgewicht	13.98 g
Ventrikelgewicht (links und rechts)	11.90 g
relatives Herzgewicht	3.17 g

Aus Tabelle 6:

Gesamteiweiss	11.82 g%
Lösliches Eiweiss	7.08 g%
Actomyosin	3.88 g%
Lösl. nicht contr. Eiweiss	3.20 g%
Unlösliches Eiweiss	4.74 g%

Gruppe IV: Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz und 4-Chlor-Testosteronacetat-Behandlung

10 Kaninchen mit künstlicher Aorteninsuffizienz erhielten täglich vom Operationstag an 10 mg 4-Chlor-Testosteronacetat intramuskulär. 12 bis 17 Wochen nach der Operation wurden die Tiere getötet und die Herzen untersucht. Aus den Tabellen 9 und 10 ergeben sich folgende Mittelwerte:

Aus Tabelle 9:

Tiergewicht bei der Sektion	3.910 kg
Herzgewicht	16.76 g
Ventrikelgewicht (links und rechts)	14.15 g
relatives Herzgewicht	4.31 g

Aus Tabelle 10:

Gesamteiweiss	11.17 g%
Lösliches Eiweiss	6.67 g%
Actomyosin	3.84 g%
Lösliches nicht contr. Eiweiss	2.83 g%
Unlösliches Eiweiss	4.50 g%

TABELLE 5

Unbehandelte Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz

Tier-Nr.	Tiergewicht	Herzgewicht	Herzgewicht (g)	Gewicht der
	(kg)	(g)	Tiergewicht (kg)	Ventrikel (g)
	1	2	3	4
K 290	4.920	14.78	3.00	12.62
K 291	4.450	10.29	2.31	8.46
K 292	4.300	16.13	3.75	13.78
K 317	4.040	14.73	3.64	12.77
Mittelwert:				
4 Tiere	4.427	13.98	3.17	11.90

TABELLE 7

Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz und 4-Chlor-Testosteronacetat-Behandlung

Tier-Nr.	Tiergewicht	Herzgewicht	<u>Herzgewicht (g)</u>	Gewicht der Ventrikel (g)
	(kg)	(g)	<u>Tiergewicht (kg)</u>	
	1	2	3	4
406	4.620	18.76	4.06	13.78
407	3.870	13.21	3.41	10.74
408	3.510	15.25	4.34	13.49
409	3.630	14.33	3.94	12.34
410	3.760	14.67	3.90	12.35
424	3.750	19.30	5.15	17.07
425	4.080	22.46	5.50	18.45
428	4.300	17.91	4.17	15.66
429	3.670	20.03	5.25	17.85
430	4.370	11.81	2.70	9.83
Mittelwert:				
10 Tiere	3.910	16.76	4.31	14.15

TABELLE 8

Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz und 4-Chlor-Testosteronacetat-Behandlung.
(Eiweissfraktion in g% Feuchtwicht)

Tier-Nr.	Gesamt N		Gesamt Eiweiss		Lös. N		Lös. Eiweiss		Actom. N		Actom.		Lös. nicht contr. Eiweiss		Unlös. Eiweiss		Nicht Eiweiss N		Verhältnis Lös. Eiweiss : Actomyosin	
	g%	1	g%	2	g%	3	g%	4	g%	5	g%	6	g%	7	g%	8	g%	9	g%	10
406	2.30		11.03		1.82		8.06		0.70		4.37		3.69		2.97		0.53		1.85	
407	2.34		10.75		1.62		6.29		0.63		3.98		2.31		4.46		0.62		1.58	
408	2.31		10.64		1.62		6.29		0.68		4.28		2.01		4.35		0.61		1.47	
409	2.43		12.00		1.61		6.91		0.63		3.92		2.99		5.09		0.51		1.76	
410	2.32		10.98		1.66		6.83		0.61		3.83		3.00		4.15		0.56		1.78	
424	2.35		11.89		1.50		6.53		0.55		3.45		3.08		5.36		0.45		1.89	
425	2.27		11.12		1.45		6.02		0.60		3.77		2.26		5.09		0.49		1.60	
428	2.36		11.78		1.66		7.38		0.62		3.90		3.48		4.40		0.48		1.89	
429	2.31		11.21		1.50		6.16		0.57		3.61		2.55		5.04		0.51		1.70	
430	2.13		10.33		1.48		6.20		0.53		3.30		2.90		4.13		0.49		1.88	
Mittelwert: 10 Tiere	-		11.17		-		6.67		-		3.84		2.83		4.50		-		-	

TABELLE 9

Eiweissfraktion der Gruppe 2

(Tabelle 4, nicht operierte, mit 4-Chlor-Testosteronacetat behandelte Tiere) und Änderung gegenüber normalen unbehandelten Tieren (Tabelle 2)

	Normale behandelte Tiere			Normale unbehandelte Tiere		
	Anteil am Feuchtgewicht	Anteil am Gesamteiweiss	Anteil am Feuchtgewicht	Anteil am Gesamteiweiss	Anteil am Gesamteiweiss	% Änderung der Anteile am Feuchtgewicht
	1	2		3	4	5
Gesamteiweiss	11.44 g%	100.0		10.86 g%	100.0	+ 5.3
Lösl. Eiweiss	7.08 g%	61.8		6.12 g%	53.3	+ 15.6
Actomyosin	3.83 g%	33.4		2.90 g%	26.1	+ 32.0
Lösl. nicht contr. Eiweiss	3.25 g%	28.4		3.22 g%	26.6	+ 0.9
Unlösl. Eiweiss	4.36 g%	38.2		4.74 g%	43.7	./ 8.0

TABELLE 10
Eiweissfraktion der Gruppe 4 (Tabelle 8, Tiere mit Aorteninsuffizienz und 4-Chlor-Testosteronacetat-Behandlung)
und Änderung gegenüber unbehandelten Tieren mit Aorteninsuffizienz (Gruppe 3, Tabelle 6)

	<u>Operierte, behandelte Tiere</u>			<u>Operierte, nicht behandelte Tiere</u>			% Änderung der Anteile am Feuchtgewicht
	Anteil am Feuchtgewicht	Anteil am Gesamteiweiss		Anteil am Feuchtgewicht	Anteil am Gesamteiweiss		
		1	2		3	4	
Gesamteiweiss	11.17 g%	100.0		11.82 g%	100.0		- 5.8
Lösl. Eiweiss	6.67 g%	59.7		7.08 g%	59.1		- 6.1
Actomyosin	3.84 g%	34.3		3.88 g%	32.8		- 1.0
Lösl. nicht contr. Eiweiss	2.83 g%	25.4		3.20 g%	26.3		- 13.0
Unlösl. Eiweiss	4.50 g%	40.3		4.74 g%	40.9		- 5.3

D I S K U S S I O N

Die Wirkung der männlichen Sexualhormone auf den Eiweissstoffwechsel haben einige Autoren an verschiedenen Organen bei verschiedenen Tieren experimentell und klinisch untersucht.

Während EISENBERG und GORDON (6) eine Gewichtszunahme der Sexualmuskulatur (m. levator ani) nach Testosterongaben feststellten und HETTINGER (10) auch im histologischen Bild eine Hypertrophie nachweisen konnte, fanden BLASIUS und SEITZ durch elektrophoretische Eiweissanalysen eine Verschiebung der Eiweissfraktionen zu Gunsten des kontraktilen Eiweisses. In ihrem Bericht finden sich jedoch keine quantitativen Angaben über das absolute und relative Herzgewicht sowie über das exakte Verhältnis der Eiweissfraktionen zueinander.

NOWY und Mitarbeiter (16) zeigten, dass auch im Verlauf einer Hypertrophie ohne zusätzliche Hormonbehandlung eine derartige Verschiebung zu Gunsten des kontraktilen Eiweisses eintrat. In unseren Arbeiten untersuchten wir diese Veränderungen in der Eiweisszusammensetzung in Abhängigkeit von 4-Chlor-Testosteronacetat sowohl bei normalen nicht hypertrophierten Herzen, als auch bei solchen, die durch künstliche Aorteninsuffizienz zur Hypertrophie gebracht wurden.

Bei normalen, nicht hypertrophierten Herzen erfolgte nach Injektion von 4-Chlor-Testosteronacetat lediglich eine Zunahme des Aktomyosins ohne dass gleichzeitig das absolute und relative Herzgewicht oder das Gesamteiweiss erhöht worden wären. Das deutet darauf hin, dass nicht eine Zunahme von Eiweiss überhaupt stattgefunden hat, im anabolen Sinne, sondern im Wesentlichen ein Zuwachs der Aktomyosinfraktion auf Kosten der anderen Eiweissfraktionen.

Dieser Befund erstreckte sich jedoch nicht auf die Untersuchungsergebnisse bei hypertrophierten Herzen, denn dort konnten wir im Gegensatz zu der Reaktion normaler Herzen auf 4-Chlor-Testosteronacetat keine wesentliche Verschiebung innerhalb der einzelnen Eiweissfraktionen feststellen im Vergleich zu den unbehandelten hypertrophischen Herzen.

Interessant ist, dass das Verhältnis des löslichen Eiweisses zu Actomyosin bei hypertrophierten Herzen, gleichermassen bei unbehandelten sowie bei behandelten praktisch identisch ist mit den Verhältnissen, wie sie bei den normalen Herzen unter 4-Chlor-Testosteronacetat-Einfluss voranden waren. Im Rahmen einer Hypertrophie, die nicht unter dem Einfluss von Hormonzufuhr steht, scheint sich also, abgesehen von der absoluten Substanzzunahme, ein ähnlicher Me-

an: sinus abzuspielen, wie bei der Einwirkung von 4-Chlor-Testosteronacetat auf normale Herzen. In beiden Fällen wird die Aktomyosinkonzentration erhöht. Wir können also zusammenfassend feststellen, dass die Injektion von 4-Chlor-Testosteronacetat

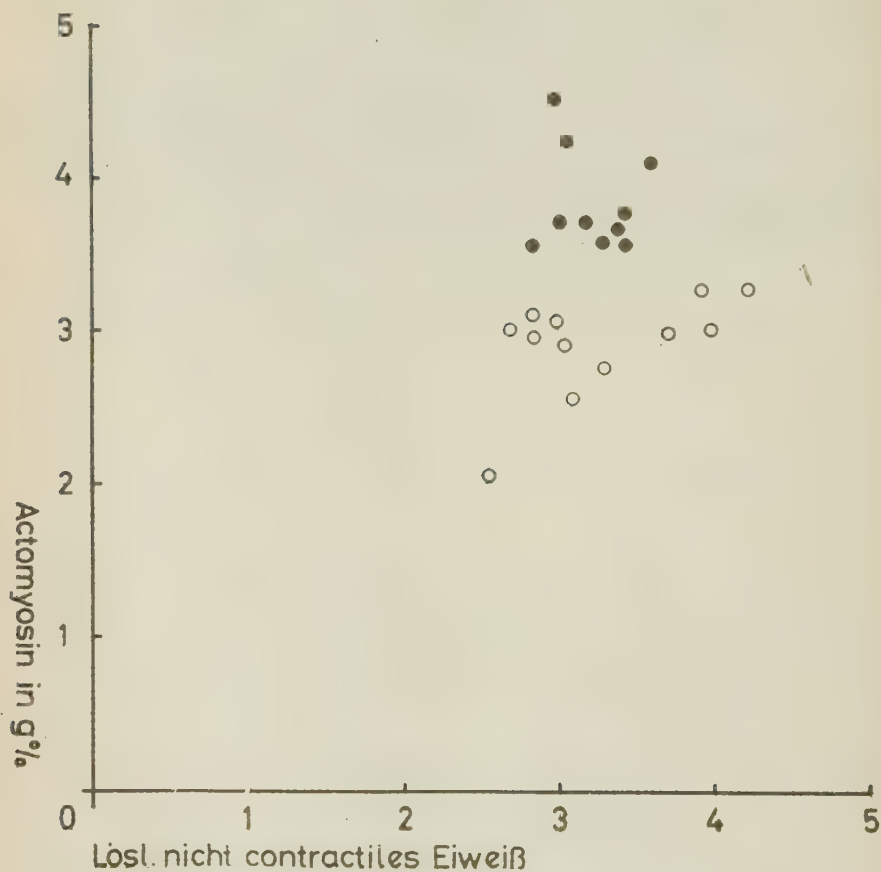
1. bei normalen, nicht hypertrophischen Herzen den relativen Gehalt an kontraktilen Eiweiss erhöht, ohne dass es einen Einfluss auf die absolute Eiweissmenge ausübt, und zwar steigert sich die Konzentration bis auf einen Grad, den man gleichermassen bei der Hypertrophie vorfand;
2. beim hypertrophierenden Herzen anscheinend keine weitere Steigerung der Aktomyosinkonzentration verursachen kann, die über den Aktomyosinanteil bei einer unbehandelten Hypertrophie hinausgehen würde. Ob das 4-Chlor-Testosteronacetat auf bereits hypertrophierte Herzen einen Einfluss hat, ist genauso eine offene Frage, wie die nach der Art und Weise in der diese Verschiebung der Eiweissfraktionsanteile am Gesamteiweiss stattfindet.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Wir untersuchten die Eiweiss-Zusammensetzung des Myocards und das relative Herzgewicht von 11 normalen männlichen Kaninchen und 10 männlichen Kaninchen mit künstlicher Aorteninsuffizienz. Diese 21 Versuchstiere erhielten ca. 4 Monate lang täglich 10 mg 4-Chlor-Testosteronacetat i.m. gespritzt.

Zum Vergleich dienten 12 normale nicht behandelte Kaninchen und 4 unbehandelte Tiere mit Aorteninsuffizienz. Das relative Herzgewicht der normalen behandelten Tiere änderte sich nicht wesentlich. Dagegen stieg der Actomyosin-gehalt von 2.90 % des Feuchtgewichts bei normalen unbehandelten Tieren auf 3.83 g% bei normalen behandelten Tieren.

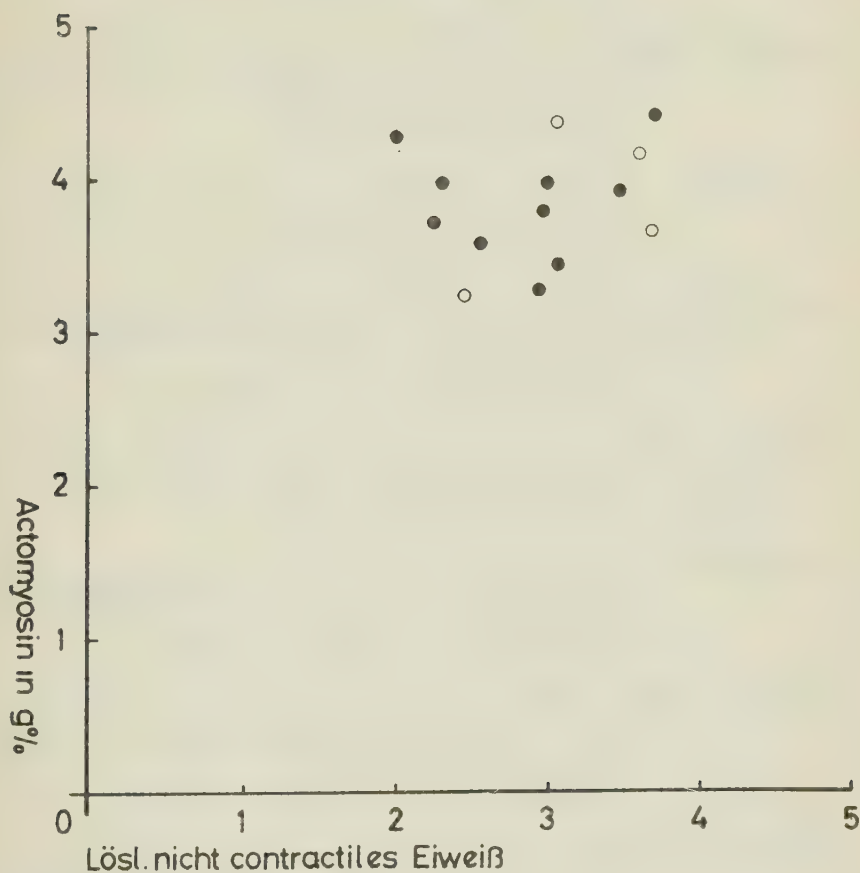
Actomyosin und lösl. nicht contr. Eiweiss im linken Ventrikel von behandelten- und Kontrolltieren ohne Klappenfehler



○ Normale unbehandelte Tiere

● Normale behandelte Tiere

Actomyosin und lösl. nicht contr. Eiweiss im linken Ventrikel von behandelten- und Kontrolltieren mit Aorteninsuffizienz



- Unbehandelte Tiere mit Aorteninsuffizienz
- Behandelte Tiere mit Aorteninsuffizienz

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Arndt, H. Zur Therapie extragenitaler Störungen mit Sexualhormonen.
Wien.Med.Wschr.9, 222, 1939
2. Blasius, R., Käfer, K., Seitz, W. Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die
contr. Strukturproteine des Herzens.
Klin.Wschr.11/12, 324, 1956
3. Bersin, Th. Biochemie der Hormone.
Akademische Verlagsgesellschaft, Geest u. Protig K.G.,
S.179-181, Leipzig 1959
4. Crispell, K.R., Williams, G.A., Parson, W. and Hollifield, G.
Metabolic studies in Myxedema following administration
of 1-Trijodthyronin.
J.Clin.Endocrin.a.Metab.17, 221-231 (1957)
5. Chiari, H., Oppolzer, R. Durabolinbehandlung bei infantiler spinaler Muskelatrophie.
Wien.Klin.Wschr.72, 54, 1960
6. Eisenberg, E., Gordon, G.S. The levator ani muscle of the rat as an index myotrophie
activity of steroidal hormones.
J.Pharmacol.Exper.Therap.99, 38, 1950.
7. Fiegel, G., Kelling, H.W. Das Verhalten von Nor-Androstenolonphenylpropionat bei
schweren Leberschädigungen.
Wien.Klin.Wschr.72, 54, 1960
8. Fiegel, G., Kelling, H.W. Die Beeinflussung des schweren Leberparenchymschadens
unter Zufuhr hochdosierter Androgenderivate und von Cor-
ticoiden.
Ärztl.Forsch.7, 574, 1959
9. Fiegel, G. Der Einfluss von anabolen Substanzen auf den Myocardstoff-
wechsel.
Ärztl.Forsch.7, 310-317, 1961

10. Hettinger, Th. Die histologischen und chemischen Veränderungen der Skelettmuskulatur durch Muskeltraining und durch Testosteron.
Ärztl.Forsch. Heft 2 (S.570-574)
11. Kirchmayer, W. Über die Verwendbarkeit von Keimdrüsenhormonen zur Behandlung von Herz- und Kreislaufbeschwerden alter Leute.
Wien.Med.Wschr.42, 875, 1956
12. Kochakian, Ch.D. and Don Cockrell
Response of Individual Muscles of the Guinea Pig to large Doses of Testosterone Propionat.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.97, 148, 1958
13. Kochakian, Ch.D.
Wirkung der Androgene auf den Stoffwechsel.
Schweiz.Med.Wschr.41, 98, 1951
14. Kochakian, Ch.D. and Costa, G.
The Effect of Testosterone Propionate on the Protein and Carbohydrate Metabolism in the Depancreatized-Castrated Dog.
J.Clin.Endocrin.a.Metab.3, 298, 1959
15. Köhler, U. Zur Herzwirkung der Sexualhormone.
Klin.Wschr.37/38, S.602-603, 1948
16. Nowy, H., Frings, H.O., Walcher, A., Tenderich, L.
Proteinzusammensetzung des Myocards bei experimenteller Herzhypertrophie.
Zschr.exper.Med.131, 478, 1959
17. Raschow, M. Leistung und Leistungsgrenze der Sexualhormone als Kreislaufmittel.
Endokrin.3/4, S.157-171, 1949
18. Schumann, H. Der Einfluss der männlichen Sexualhormone auf den Glykogen-, Phosphagen und Adenylpyrophosphatgehalt des Herzmuskels.
Klin.Wschr.27, 925, 1939

19. Schumann, H. Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Sexualhormone auf den Glykogen-, Phosphagen- und Adenylpyrophosphatgehalt der Herz- und Skelettmuskulatur.
Klin.Wschr.19, 364, 1940
20. Steinach, E., Kun, H., Peczenik, O.
Diagnostischer Test für hormonbedingte Störungen der männlichen Sexualfunktion und seine klinische Anwendung
Wien.Klin.Wschr.13, 388, 1936.
21. Stuhlfauth, K., Seitz, W., Woller, I.
Zur Frage der Therapie mit Sexualhormonen bei Herzleiden, speziell beim Herzinfarkt.
Med.Klin.35, 1551, 1959
22. Voss, H.E.
Zur anabolen Wirkung von Androgenen Stoffwechselwirkung der Steroidhormone.
2.Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Goslar, 5. u. 6.III.1954, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag, S.66

Herrn Prof. Dr. H. NOWY danke ich recht herzlich für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dank sagen möchte ich auch Herrn Prof. Dr. W. SEITZ für die Untersuchungen, die er mir in seiner Klinik ermöglichen konnte.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. H. -D. FRINGS für seine Hilfsbereitschaft und seine tatkräftige Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Ich, Jussef Haschemi, wurde am 10.9.1927 als Sohn des Kaufmannes Tagi Haschemi und seiner Ehefrau Zaynab, in Zounouz geboren. Mit 11 Jahren wurde ich auf Wunsch meiner Eltern von der Schule genommen, um im väterlichen Geschäftsbetrieb mitzuarbeiten. 1944 legte ich freiwillig die Volksschul-Abschlussprüfung ab. In den darauffolgenden Jahren arbeitete ich im Geschäft meines Vaters.

Von 1951-1952 ging ich in Täbriz in die Abendschule und bestand nach deren Abschluss die Mittelschulprüfung.

Von 1952-1953 besuchte ich ebenfalls die Abendschule und machte nach deren Abschluss das Staatliche Abitur.

1954 legte ich das Mathematische- und 1955 das Naturwissenschaftliche Abitur in Täbriz ab.

Nun ging ich nach Deutschland und begann mit dem Wintersemester 1955/56 das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

1958 machte ich das Physikum und legte am 12. April 1962 die Ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab.

Vom 1.7.1962 bis 31.12.1963 arbeitete ich als medizinischer Assistent im Kreiskrankenhaus zu Freising. Danach ging ich vom 1.1.1964 bis zum 31.8.1964 auf die Innere Abteilung des Schwabinger Krankenhauses in München. Vom 1.9.1964 bis zum 31.12.1965 arbeitete ich abermals im Kreiskrankenhaus zu Freising.

Seit dem 1.1.1966 bin ich als Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus in Ingolstadt auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung tätig.

